

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-21243

(43)公開日 平成11年(1999)1月26日

(51) Int.Cl.
 A 61 K 31/70
 // C 07 H 15/203

識別記号
 ADP

F I
 A 61 K 31/70
 C 07 H 15/203

ADP

審査請求 未請求 請求項の数 5 O.L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平10-119280
 (22)出願日 平成10年(1998)4月28日
 (31)優先権主張番号 特願平9-115431
 (32)優先日 平9(1997)5月6日
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002956
 田辺製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
 (72)発明者 辻原 健二
 埼玉県浦和市大字大牧1149-133
 (72)発明者 斎藤 ▲邦▼夫
 埼玉県大宮市土手町3-225カサグランデ
 大宮208
 (72)発明者 本宮 光弥
 埼玉県川口市仲町11-10ホワイトシティー
 301
 (74)代理人 弁理士 箕浦 雅夫

最終頁に続く

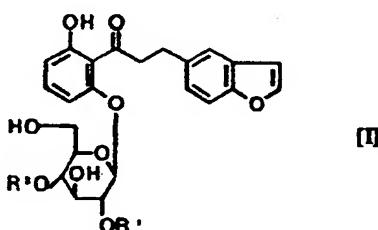
(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 糖尿病治療・予防剤として有用な新規プロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

【解決手段】 一般式[1]

【化1】



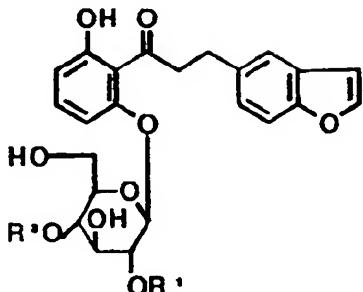
(式中、R'及びR'は、R'が低級アルカノイル基でありR'が水素原子であるか、またはR'が水素原子でありR'が低級アルコキシカルボニル基であることを表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 [I]

【化1】



(式中、R¹及びR²は、R¹が低級アルカノイル基でありR²が水素原子であるか、またはR¹が水素原子でありR²が低級アルコキシカルボニル基であることを表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項2】 R¹が低級アルカノイル基で、R²が水素原子である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 R¹が水素原子で、R²が低級アルコキシカルボニル基である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 血糖降下剤である請求項1、2又は3記載の医薬組成物。

【請求項5】 糖尿病治療・予防剤である請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで充分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ビグアナイド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】 近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシティー・セオリー (Glucose toxicity theory) が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性をも低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむというものである [ジabetologia (Diabetologia) 第28卷、第119頁(1985年)、Diabetes Care, 第13卷、第610頁(1990年)等]。従って、高血糖を是正するこ

2

とにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療が可能であるとされている。

【0004】 高血糖を是正するための一つの方法としては、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管および腎臓の絨毛膜のみに存在するNa⁺-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して血糖を低下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、糖尿病動物の病態を改善し、正常化することが確認されている [ジャーナル・オブ・クリニカル・インベステゲーション (J. Clin. Invest.) 第79巻、第1510頁(1987年)、同第80巻、第1037頁(1987年)、同第87巻、第561頁(1991年)等]。

【0005】 しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促通括張型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている [ストローク (Stroke), 第14巻、第388頁(1983年)] ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのため、これまでフロリジンを糖尿病治療薬として用いようという試みはなされていない。

【0006】

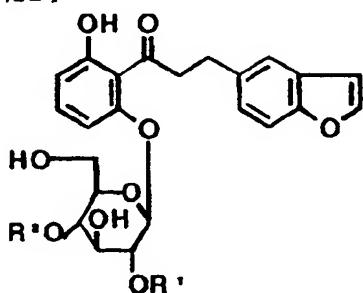
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンは促通括張型の糖輸送担体の阻害作用が著しく弱いプロピオフェノン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、一般式 [I]

【0008】

【化2】



【0009】 (式中、R¹及びR²は、R¹が低級アルカ

ノイル基でありR²が水素原子であるか、またはR¹が水素原子でありR²が低級アルコキシカルボニル基であることを表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕において、低級アルカノイル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、2-メチルプロピオニル基、バレリル基等の炭素数2~7の直鎖または分枝鎖アルカノイル基を挙げることができ、とりわけ炭素数2~5のものが好ましい。また、低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブロキシカルボニル基、イソブロキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基等の炭素数1~6、とりわけ炭素数1~4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基置換カルボニル基を挙げることができる。

【0011】本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕は、遊離の形でもその薬理的に許容しうる塩の形でも本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、アルカリ金属塩等があげられる。

【0012】さらに、本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体〔I〕及びその薬理的に許容しうる塩は、その分子内塩、付加塩、錯体、溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものと解釈されるべきである。

【0013】本発明の有効成分である化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた尿糖増加作用を示し、血糖降下剤として有用である。例えば、後記製造例で具体的に例示した化合物をラットに経口投与した場合、いずれの化合物もフロリジンより優れた尿糖増加量を示した。

【0014】また、化合物〔I〕は毒性が低く、更に、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促通括散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特長も有する。

【0015】このため、本発明の有効成分である化合物〔I〕は高血糖を是正し、グルコース・トキシティーの悪循環を断ち切ることができ、糖尿病〔例えば、インスリン依存型糖尿病（Ⅰ型糖尿病）、インスリン非依存型糖尿病（Ⅱ型糖尿病）等の真性糖尿病等〕の予防・治療に効果的に使用することができる。

【0016】本発明の有効成分である化合物〔I〕およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができます。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤（シリップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂

糖、コーンスター、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（パレイショデンブン等）および湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等をあわごうができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて、注射剤や点滴剤とすることができる。

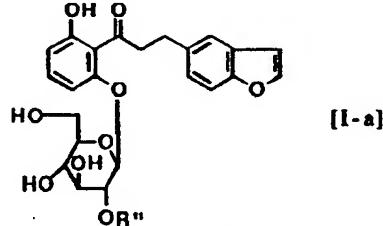
【0017】投与量は、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、0.1~500mg/kg、とりわけ1~50mg/kg、非経口投与の場合には、0.01~50mg/kg、とりわけ0.1~10mg/kgであるのが好ましい。

【0018】本発明の有効成分である化合物〔I〕のうち、R¹が低級アルカノイル基で、R²が水素原子である

20 下記式〔I-a〕

【0019】

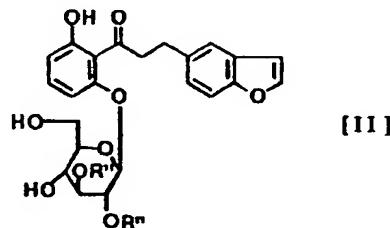
【化3】



30 【0020】（式中、R¹¹は低級アルカノイル基を表す。）で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、一般式〔II〕

【0021】

【化4】



40

【0022】（式中、R¹¹は低級アルカノイル基を表す。）で示されるプロピオフェノン誘導体にアルカンスルホン酸またはアリールスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）を作用させ、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0023】上記の反応は、適当な有機溶媒中（例えば、メタノール、エタノール）、室温～加熱下（好ましくは室温～50°C）にて行われる。

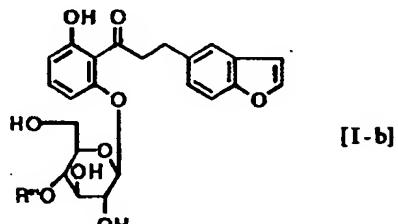
50

5

【0024】本発明の有効成分である化合物【I】のうち、R'が水素原子でR'が低級アルコキシカルボニル基である下記式【I-b】

【0025】

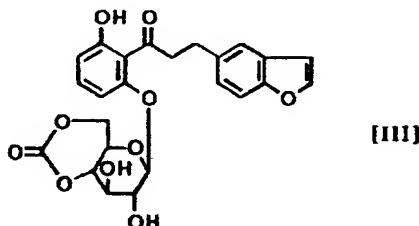
【化5】



【0026】(式中、R'は低級アルコキシカルボニル基を表す。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、式【III】

【0027】

【化6】



【0028】で示されるプロピオフェノン誘導体に低級アルカノール(例えば、メタノール、エタノール等)およびアルカンスルホン酸またはアリールスルホン酸(例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)を作らせ、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

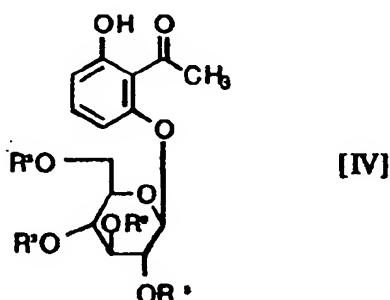
【0029】この反応は、通常反応剤である低級アルカノールを溶媒として兼用することができるが、反応に不活性の他の有機溶媒を用いてもさしつかえない。この反応は通常室温～加熱下で行われる。

【0030】出発原料の化合物【II】は、つきの工程からなる方法で製造される。

【0031】(イ)まず、式【IV】

【0032】

【化7】



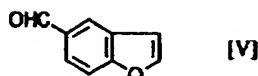
【0033】(式中、R'は水素原子または水酸基保護

6

基を表す。)で示されるアセトフェノン化合物と、式【V】

【0034】

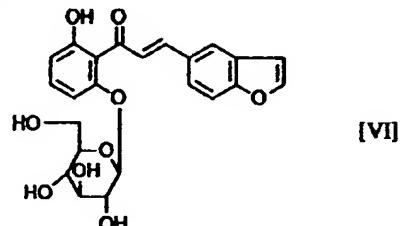
【化8】



【0035】で示されるアルデヒド化合物とを縮合させ、R'が水酸基保護基である場合は当該保護基を除去して、式【VI】

【0036】

【化9】

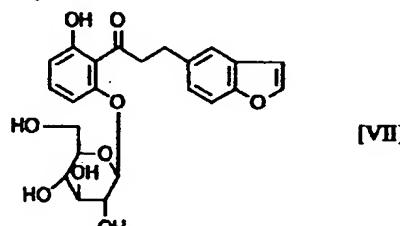


【0037】で示されるアクリロフェノン誘導体を得る。

【0038】(ロ)上記アクリロフェノン誘導体【V】を還元して式【VII】

【0039】

【化10】

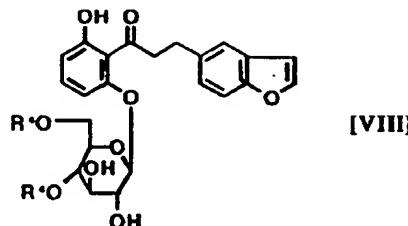


【0040】で示される化合物を得る。

【0041】(ハ)つぎに、上記の化合物【VII】のβ-D-グルコビラノシリル基の4位および6位の水酸基を保護し、一般式【VIII】

【0042】

【化11】



【0043】(式中、R'は水酸基保護基を表す。)で示される化合物を得、ついでそのβ-D-グルコビラノシリル基の2位および3位水酸基を低級アルカノイル化したのち、保護基を除去することにより製造される。

【0044】上記の方法の工程(イ)における、アセト

50

フェノン誘導体【IV】とアルデヒド化合物【V】との縮合反応は、例えば溶媒中（メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒）、塩基（水酸化アルカリ金属等）の存在下に冷却下～加熱下（とりわけ10°C～30°C）で実施することができる。

【0045】なお、アセトフェノン誘導体【IV】における水酸基の保護基としては、慣用の保護基（例えば、アセチル基などのアルカノイル基、ベンジル基などのアラカル基など）が用いられる。また、保護基の除去は、保護基の種類に応じて、加水分解等の慣用の方法により実施される。

【0046】上記の工程（ロ）におけるアクリロフェノン誘導体【VI】の還元反応は例えば、金属水素化物による還元、接触還元等により実施することができる。金属水素化物による還元では、溶媒中（例えば、メタノール、エタノール等の有機溶媒）、金属水素化物（例えば、水素化テルルナトリウム（NaTeH）。水素化テルルナトリウムはシンセシス（Synthesis）、第545頁（1978年）記載の方法に従って調製することができる。）を用いて、また、接触還元では、溶媒中（例えば、メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒）、常圧水素気流下で触媒（例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金等）を用いて接触還元して実施することができる。

【0047】該還元反応は冷却下～加熱下（とりわけ、10°C～30°C）で実施することができる。

【0048】工程（ハ）における化合物【VIII】のβ-D-グルコビラノシリル基の4位および6位水酸基の保護基としては、4位および6位水酸基の保護基が、互いに結合してベンジリデン基またはイソプロピリデン基を形成しているものを好適に用いることができる。

【0049】該工程（ハ）における化合物【VIII】の低級アルカノイル化は、所望のアルカノイル基に対応するアルキルカルボン酸、その塩またはその反応性誘導体と化合物【VIII】を反応させることにより、実施することができる。

【0050】アルキルカルボン酸またはその塩と化合物【VIII】の反応は、適当な溶媒中（例えばテトラヒドロフラン）、縮合剤（例えばジシクロヘキシリカルボジミド）の存在または非存在下に、また、アルキルカルボン酸の反応性誘導体と化合物【VIII】の反応は、適当な溶媒中（例えばジクロロメタン）もしくは無溶媒で脱酸剤（例えばビリジン）の存在または非存在下で実施することができる。

【0051】アルキルカルボン酸の塩としては、例えば、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩を挙げることができる。これらアルキルカルボン酸の塩を縮合反応に用いる場合は、反応に際して遊離の酸としておくことが好ましい。

【0052】また、反応性誘導体としては、対応するアルキルカルボン酸の酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が挙げられる。

【0053】本反応は冷却下～加熱下（好ましくは-10°C～100°C、とりわけ0°C～50°C）に実施することができる。

【0054】低級アルカノイル化されたフェノール性水酸基から低級アルカノイル基の除去は、適当な溶媒中（たとえば、テトラヒドロフラン、メタノール、水、又はその混合溶媒）、加温下（好ましくは25°C～60°C、とりわけ、25°C～40°C）に塩基（たとえば、炭酸水素ナトリウム）で処理することにより、実施することができる。

【0055】また、β-D-グルコビラノシリル基の4位および6位水酸基の保護基の除去は、酢酸中、アルカンスルホン酸およびアリールスルホン酸（例えばメタヌスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）の存在下で実施することができる。

【0056】他の出発原料である化合物【III】は、上記中間体【VI】にp-ニトロフェニルクロロホルメートなどのアリールハロゲノホルメートなどを2,4,6-コリジンなどの適当な有機溶媒中、冷却下～室温に、反応させることにより製造される。

【0057】前記出発原料化合物【III】の製造に用いられるアセトフェノン誘導体【IV】は、(i) ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシティカル・ケミストリー (J. Med. Pharm. Chem.)、第5巻、1054頁（1962年）に記載の方法に準じて、例えば、2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコビラノシリルブロミドを、水酸化カリウムの存在下に含水アセトン中で反応させるか、あるいは、(ii) 例えば、2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノンと2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-α-D-グルコビラノシリルブロミドをトルエン中、炭酸カドミウムの存在下に加熱、還流することにより製することができる。

【0058】つぎに、実験例、製造例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0059】実験例

(ラットにおける尿糖増加作用)

(実験方法) 検体（後記製造例記載化合物またはフロジン）にNikkol HCO-60（日光ケミカルズ（株）製）及び水を加えて、0.1% Nikkol HCO-60水溶液12ml中検体120mgを含有する検体投与液を調製した。雄性SD系ラット（6週齢、1群3～5匹）に検体投与液を8時間間隔で2回経口投与（投与量：100mg/kg/回）した。尚、対照群として、0.1% Nikkol HCO-60水溶液

のみを経口投与した。初回投与後24時間、ラットを代謝ゲージに入れて尿を採取した。尿量測定後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコース・アナライザー(アベック社製)で尿糖濃度を測定した。尿量(ml)及び尿糖濃度(mg/dl)から算出した24時間に排*

*泄された尿糖量を、体重200gあたりの尿糖量(mg/24hr/200g体重)に換算した。結果は第1表記載の通りである。

【0060】

【表1】

第1表

検体化合物投与群 (製造例番号 i)	尿糖量 (mg/24hr/200g 体重) 2)
製造例1	1580.9 ± 129.0
製造例2	853.1 ± 171.5
フロリジン	12.7 ± 6.9
対照群	0.9 ± 0.5

1) 後記製造例で得た生成物を検体化合物として実験に供した。

2) 平均±標準誤差

【0061】上記結果から明らかな通り、本発明の有効成分であるプロピオフェノン誘導体はフロリジンと比較して、優れた尿糖増加作用を有していることがわかる。

【0062】製造例1

2'-(2,3-ジ-O-アセチル-β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 1000mgをメタノール10mlに溶解し、該溶液にp-トルエンスルホン酸3.6mgを加え、40°Cで22.5時間攪拌する。冷却後、反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取する。乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製することにより、2'-(2-O-アセチル-β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 3.73mgを得る。

【0063】m.p. 152-156°C

ESI-MS(m/z): 509 [(M+Na)·]

IR(nujol)cm⁻¹: 3450, 3350, 1750, 1630

NMR(DMSO-d₆)δ: 1.98(3H,s), 2.8-3.1(4H,m), 3.26(1H,m), 3.4-3.6(3H,m), 3.72(1H,dd,J=5.3, 10.2Hz), 4.67(1H,t, J=5.6Hz), 4.76(1H,dd,J=8.2, 9.5Hz), 5.12(1H,d,J=8.1Hz), 5.27(1H,d,J=5.4Hz), 5.36(1H,d,J=5.5Hz), 6.55(1H,d,J=8.1Hz), 6.66(1H,d,J=8.4Hz), 6.88(1H,dd,J=0.9, 2.2Hz), 7.17(1H, t,J=8.5Hz), 7.19(1H,dd,J=2.0, 8.5Hz), 7.48(1H,d,J=8.5Hz), 7.51(1H,d,J=1.6Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.24(1H,s)

製造例2

2'-(4,6-O-オキソメチレン-β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 7.94mgをメタノール2

0mlに溶解し、該溶液にp-トルエンスルホン酸3.2mgを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取する。乾燥した後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製することにより、2'-(4-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 3.91mgを淡黄色泡状物として得る。

【0064】ESI-MS(m/z): 525 [(M+Na)·]

IR(nujol)cm⁻¹: 3420, 1750, 1625

NMR(DMSO-d₆)δ: 3.00(2H,t,J=7.5Hz), 3.2~3.6(6H,m), 3.66(1H,m), 3.72(3H,s), 4.51(1H,t,J=9.5Hz), 4.79(1H,t,J=5.5Hz), 5.06(1H,d,J=8.1Hz), 5.51(1H,d,J=5.9Hz), 5.57(1H,d,J=5.9Hz), 6.56(1H,d,J=8.1Hz), 6.69(1H,d,J=8.1Hz), 6.89(1H,dd,J=0.7, 2.2Hz), 7.21(1H,dd,J=1.8, 8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 7.53(1H,d,J=1.5Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.89(1H,s)

参考例1

(1) 2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン 9.65mg ベンゾ[b]フラン-5-カルバルデヒド 3.50mg エタノール10mlの混合物に、50%水酸化カリウム水溶液2mlを滴下し、室温で一晩攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣に水とジイソプロピルエーテルを加え、攪拌し、水層を分取する。氷冷下水層を10%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の2'-(β-D-グルコビラノシリオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)アクリロフェノンを得る。

【0065】(2) 上記生成物を、あらかじめテルル3.8

11

3 mq. 水素化ホウ素ナトリウム 270 mq より調製した水素化テルルナトリウムのエタノール溶液 15 ml に加え、室温で 2.5 時間反応させる。不溶物を濾去し、濾液に水および酢酸エチルを加え、攪拌後有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2'-(β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 480 mg を得る。

【0066】(3) 上記(2)の生成物 444 mg とジクロロメタン 8 ml の混合物に、ベンズアルデヒドジメチルアセタール 304 mg やび p-トルエンスルホン酸 19 mg を加え、室温で 2 時間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製して、2'-(4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 584 mg を得る。

【0067】(4) 上記(3)の生成物 578 mg をビリジン 5 ml に溶解し、無水酢酸 665 mg を加え、室温で 4 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、氷-10% 塩酸に注ぎ、攪拌して有機層を分取する。得られた有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、粗製の 2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)アロビオフェノン 724 mg を得る。

【0068】(5) 上記(4)の生成物 720 mg をテトラヒドロフラン-メタノール混液(10 ml-10 ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム 428 mg やび水 0.1 ml を加え、50°C で 6.5 時間攪拌する。炭酸水素ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチルに溶解する。水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/酢酸エチル)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 520 mg を得る。

【0069】(6) 上記(5)の生成物 121 mg を酢酸 5 ml に溶解し、水 0.5 ml やび p-トルエンスルホン酸 5 mg を加え、室温で 4.5 時間攪拌する。反応液に水と酢酸エチルを加え、攪拌し、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製して、2'-(2,3-ジ-O-アセチル-

12

- β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 91.5 mg を得る。

【0070】m.p. 127-129°C

FABMS(m/z): 551 [(M+Na)']

NMR(DMSO-d₆)δ: 1.92(3H,s), 2.00(3H,s), 2.85-3.05(4H,m), 3.45-3.75(4H,m), 4.75(1H,t,J=5.4Hz), 4.87(1H,d,d,J=8.0,9.8Hz), 5.09(1H,t,J=9.7Hz), 5.36(1H,d,J=7.9Hz), 5.55(1H,d,J=5.6Hz), 6.57(1H,d,J=7.8Hz), 6.68(1H,d,J=8.1Hz), 6.88(1H,d,J=2.2Hz), 7.17(1H,d,J=9.6Hz), 7.19(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,d,J=9.3Hz), 7.49(1H,d,J=1.0Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.28(1H,s)

参考例2

2'-(β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 1333 mg を 2,4,6-コリジン 15 ml に溶解し、ドライアイス-アセトンにて -40°C に冷却し、攪拌しながら p-ニトロフェニルクロロホルム 786 mg の塩化メチレン 3 ml 溶液を滴下する。-40°C で 1 時間 4.5 分、ついで室温で 1 時間、さらに 50°C で 6.5 時間攪拌する。冷却後、反応液を冷 10% 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム/アセトン)で精製して、2'-(4,6-O-オキソメチレン- β -D-グルコビラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(5-ベンゾ[b]フラニル)プロピオフェノン 994 mg を得る。

【0071】m.p. 70°C~(徐々に分解)

FAB-MS(m/z): 493 [(M+Na)']

IR(nujol)cm⁻¹: 3400, 1750, 1620

NMR(DMSO-d₆)δ: 2.98(2H,t,J=7.5Hz), 3.23(2H,m), 3.33(1H,m), 3.63(1H,m), 4.13(1H,m), 4.17(1H,dd,J=8.9,9.5Hz), 4.25(1H,dd,J=9.5,9.6Hz), 4.47(1H,dd,J=5.5,9.2Hz), 5.21(1H,d,J=7.9Hz), 5.77(1H,d,J=5.9Hz), 5.84(1H,d,J=5.5Hz), 6.58(1H,d,J=8.1Hz), 6.68(1H,d,J=8.1Hz), 6.88(1H,dd,J=0.9,2.2Hz), 7.19(1H,dd,J=1.8,8.5Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,d,J=8.5Hz), 7.50(1H,d,J=1.8Hz), 7.93(1H,d,J=2.2Hz), 10.73(1H,s)

フロントページの続き

(72)発明者 松本 守
奈良県奈良市千代ヶ丘3-4-15

(72)発明者 岡 幸蔵
埼玉県戸田市南町1-23-313

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.